



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2014/2015

Mário Esteves Coelho
Progressos terapêuticos na hepatite C

março, 2015

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mário Esteves Coelho
Progressos terapêuticos na Hepatite C

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Farmacologia e Terapêutica

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutor António Albino Teixeira

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Acta Médica Portuguesa

março, 2015

FMUP

Eu, Mário Esteves Coelho, abaixo assinado, nº mecanográfico 200900223, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23 / 03 / 2015

Assinatura conforme cartão de identificação:

Mário Esteves Coelho

NOME

Mário Estêves Coelho

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

139 16 213 mario.esteves.coelho@gmail.com 91 342 79 72

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

2009 00 223 2015

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Farmacologia e Terapêutica

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Progressor Terapêuticos na Hepatite C

ORIENTADOR

Prof. Dr. Albino Teixeira

COORDINADOR (se aplicável)

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia (riscar o que não interessa) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação:

Mário Estêves Coelho

Aos meus pais e à minha irmã.

Aos meus amigos Daniel, Mafalda, Marta, Nascimento e Raquel.

Progressos terapêuticos na Hepatite C

Therapeutic advances in Hepatitis C

Autor: Mário Esteves Coelho

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Informação para contato:

Endereço: Rua de São Veríssimo, 68. 1º andar, 4200-493 Porto

Telemóvel: +351 91 342 79 72

Endereço de correio eletrónico: mario.esteves.coelho@gmail.com

RESUMO

Introdução

A hepatite C é uma patologia associada a elevada morbilidade e mortalidade, calculando-se que existam mundialmente cerca de 185 milhões de infectados.

Existem 6 genótipos virais e a cada um está associada uma resposta diferente à terapêutica instituída.

Desde a descoberta do vírus, a terapêutica restringiu-se à administração de ribavirina e interferão. Contudo, novos fármacos chegaram ao mercado e diversos ainda se encontram em desenvolvimento.

O objectivo desta revisão é estabelecer um ponto de situação relativamente aos avanços na terapêutica da hepatite C.

Métodos

Realizou-se uma pesquisa na MEDLINE, com os termos (hepatitis C OR HCV) AND (treat OR treatment OR manage OR management), da qual foram seleccionados 41 artigos que foram integrados nesta revisão.

Resultados

A terapêutica convencional da infecção por hepatite HCV passa por um regime de ribavirina e interferão em todos os genótipos, excepto no genótipo 1 em que é adicionado um inibidor da protease NS3/4 (boceprevir ou telaprevir).

Recentemente foi aprovado o uso de sofosbuvir e simeprevir, aumentando consideravelmente a eficácia terapêutica.

Encontram-se em novos fármacos com resultados promissores.

Discussão

A introdução dos inibidores da protease NS3/4 e da polimerase NS5B trouxe um novo paradigma à terapêutica da hepatite C. Com a chegada prevista de novos fármacos ao mercado serão necessários mais estudos que permitam conceder a cada doente a terapêutica mais apropriada à sua situação

Conclusão

Novos fármacos com resultados promissores encontram-se em desenvolvimento e com eles, a comunidade científica anseia a erradicação do vírus da hepatite C.

ABSTRACT

Introduction

Hepatitis C is a disease associated with high morbidity and mortality and it is estimated that worldwide there are nearly 185 million infected individuals.

There are 6 viral genotypes and each one is associated with a different response to therapy.

Since the discovery of the virus, therapeutic was restricted to the administration of ribavirin and interferon. However, new drugs are available and many are still in development.

The purpose of this review is to establish an update with regard to advances in hepatitis C therapy.

Methods

A search on MEDLINE was conducted, using the terms (hepatitis C OR HCV) AND (treat OR treatment OR manage OR management), from which 41 articles were selected and integrated in this review.

Results

The conventional therapy of HCV infection with hepatitis undergoes a regimen of ribavirin and interferon for all genotypes except genotype 1 in which an inhibitor of the NS3/4 protease (boceprevir or telaprevir) is added.

Recently the use of sofosbuvir and simeprevir was approved, which considerably increases the therapeutic efficacy.

Currently, new drugs are being developed with promising results in their tests.

Discussion

The introduction of the NS3/4 protease and NS5B polymerase inhibitors brought a new paradigm to hepatitis C therapy. With the arrival of new drugs, more studies are necessary to give each patient the most appropriate treatment for his situation.

Conclusion

New drugs with promising results are in development and with them, the scientific community is looking to eradicate hepatitis C.

Keywords: HCV, hepatitis C, treatment, management

INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C foi descoberto há 25 anos e actualmente, encontram-se infectadas 185 milhões de pessoas, com uma incidência de 3-4 milhões de casos por ano.¹ As regiões do globo mais afectadas são o Norte de África/Médio Oriente e a Ásia Central e Oriental, com prevalências estimadas superiores a 3,5%.² Na Europa, estão infectadas cerca de 9 milhões de pessoas e o vírus causa uma mortalidade anual de 86.000 indivíduos.³ Apesar da elevada prevalência, a maior parte dos casos carece de diagnóstico¹, nos EUA, por exemplo, calcula-se que apenas 38% dos casos sejam acompanhados nos cuidados de saúde.⁴ Contudo, este panorama parece estar-se a alterar e nos últimos anos, assiste-se a um aumento dos diagnósticos fruto, em parte, de um esforço no rastreio de grupo de risco.⁵

A co-infecção HIV/HCV foi recentemente considerada um problema sanitário prioritário nos Estados Unidos. Desde o fim dos anos 90, a combinação entre antiretrovirais (HIV) com anti-virais (HCV) é recomendada nestes doentes co-infectados.^{1,6} A Organização Mundial de Saúde calcula que cerca de 4 milhões de pessoas estejam co-infectadas pelos dois vírus, mundialmente.

Entre 55 e 85% dos doentes infectados com o VHC desenvolvem hepatite crónica. A hepatite C crónica é uma das principais etiologias de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC), calculando-se que cerca de um terço dos doentes cronicamente infectados desenvolvam cirrose.^{1,7} Nos doentes com cirrose, o risco de desenvolvimento de CHC é de 1-4%/ano.^{1,8} Nos Estados Unidos, a infeção por HCV é a principal causa de transplante hepático.⁷

O vírus da hepatite C é um vírus da família Flaviviridae, com 6 genótipos virais, com diversos subtipos: 1 (1a, 1b, 1c), 2 (2a, 2b, 2c), 3 (3a, 3b), 4, 5 (5a) e 6. Na Europa, o genótipo 1b é o mais comum, enquanto que nos EUA é o genótipo 1a.^{1,2} Em Portugal, 60% dos doentes estão infectados com o genótipo 1 e 25% com o genótipo 3.⁹

Os grupos de risco para a infeção incluem consumidores de drogas injectáveis ou por via nasal, doentes submetidos a procedimentos cirúrgicos sem métodos de higienização adequados ou portadores de piercings e tatuagens.¹ Os utilizadores de drogas injectáveis são o grupo de maior risco, calculando-se que globalmente dois terços destes indivíduos estejam infectados com VHC.¹⁰ Nos EUA, as pessoas nascidas entre os anos de 1945 e 1965, são consideradas também um grupo de risco.⁵

O tratamento da hepatite C crónica deve consistir na administração de interferão peguilado com ribavirina e nos casos correspondentes ao genótipo 1 devem adicionar-se antivirais de acção directa (telaprevir ou boceprevir).¹ Esta terapêutica, apesar de mundialmente ter permitido aumentar as taxas de resposta virológica sustentada, causa efeitos laterais que provocam descontinuação terapêutica em grande número de doentes.³

Actualmente, novos fármacos encontram-se em desenvolvimento ou acabam de ser lançados no mercado, pelo que a OMS sugere a introdução do sofosbuvir e simeprevir, na estratégia sanitária dos países.^{1,11}

MÉTODOS

No dia 22 de Janeiro de 2015, foi realizada uma pesquisa na MEDLINE, com os termos (hepatitis C OR HCV) AND (treat OR treatment OR manage OR management).

Foram utilizados como critérios de inclusão, a publicação do artigo no ano de 2014 (desde 01/01/2014 até 31/12/2014), a referência exclusiva à espécie humana, a disponibilização do artigo na sua íntegra no modo Free Full Text e a redacção em Inglês ou Português.

Foi utilizado como critério de exclusão as publicações relativas a co-infecção com HIV.

Através da pesquisa foram obtidos 408 resultados. A partir da leitura do título foram excluídos 137, restando 171 artigos. Após a leitura do resumo, 131 artigos foram excluídos, por não se enquadrarem nos objectivos desta pesquisa, pelo que 40 artigos foram alvo desta revisão.

Foi também utilizada a mais recente guideline da OMS, de Abril de 2014, relativa ao diagnóstico e tratamento de doentes infectados pelo VHC.

RESULTADOS

1. Terapêutica Convencional

Antes do recente desenvolvimento de fármacos com acção directa, a terapêutica standard para o tratamento da infecção por HCV, em qualquer genótipo, consistia na administração de terapêutica dupla de interferão peguilado (PEG-IFN) ou interferão recombinante com ribavirina(RBV). A administração de PEG-IFN conduz a maiores taxas de resposta virológica sustentada (SVR), contudo nos países subdesenvolvidos, o interferão recombinante continua a ser mais usado.¹ O PEG-IFN é superior ao recombinante, pois tem como alvo um espectro maior de genes.¹² Desta forma, 60% dos pacientes tratados, entre todos os genótipos, atingem SVR. Contudo, os doentes portadores do genótipo 1 têm SVR cerca de 10 pontos percentuais mais baixas e requerem uma maior duração de tratamento (12 meses vs 6 meses).¹³

O interferão actua aumentando a expressão de ISGs(*interferon stimulated genes*) e por imunomodulação de diversas células do sistema imune, tanto inato como adaptativo.

Markova AA et al demonstraram um papel importante do interferão em remodelar o fenótipo de células NK, o que abre portas para futuras terapêuticas direccionadas a esta subpopulação.¹⁴

O mecanismo de acção da ribavirina ainda é pouco conhecido, mas parece que o seu papel importante reside na alteração do estado inflamatório do tecido hepático, que o torna mais susceptível à acção do interferão.¹⁵

Este esquema terapêutico resulta em efeitos adversos importantes, derivadossobretudo do interferão. Entre estes efeitos, encontram-se distúrbios psiquiátricos, pulmonares, gastrointestinais, dermatológicos, metabólicos e hematológicos.

A FDA aprovou o uso de eltrompag (agonista da trombopoietina), para permitir a manutenção de terapêutica baseada em IFN, em doentes com hepatite crónica e trombocitopenia.¹³

Antes do aparecimento dos fármacos com acção directa, o tratamento base dos doentes infectados com o genótipo 1 de HCV passava por uma combinação de ribavirina e PEG-IFN, por 48 ou mais semanas.^{1,16}

Contudo, a aprovação em 2011 dos fármacos de acção directa boceprevir e telaprevir, e a sua introdução no esquema terapêutico em combinação com a ribavirina e PEG-IFN aumentaram consideravelmente as SVR neste genótipo,¹⁶ que passaram a

rondar os 75% a 90%.¹⁷ Apesar do elevado preço deste agentes de acção directa, a terapêutica tripla apresenta um melhor custo-benefício do que uma terapêutica dupla com ribavirina+PEG-IFN.¹⁸ Apesar do aumento de eficácia global, a introdução destes fármacos aumentou consideravelmente os efeitos laterais causadores de descontinuação da terapêutica.¹⁶ Uma meta-análise com 10 ensaios clínicos randomizados, correspondentes a 5.312 doentes demonstrou que a terapêutica tripla, tanto com boceprevir como com telaprevir, aumenta o risco de reacções adversas severas em 52% face à terapêutica dupla, estando o risco de infecções graves aumentado em 87% e o risco de anemia grave em 129%.³

Está preconizada terapêutica tripla com duração de 24-48 semanas, sendo que no caso do telaprevir, este é ministrado por 12 semanas.¹

Os doentes neste regime, devem ver o seu tratamento guiado pela resposta analítica relativa aos níveis de HCV RNA, para atingirem um resultado óptimo.¹⁹

2. Fármacos recentemente aprovados – simeprevir e sofosbuvir

Em Novembro de 2013, o simeprevir foi aprovado pela FDA e em Janeiro de 2014 pela EMA.¹ Este fármaco, um inibidor da protease NS3/4, tal como os boceprevir e telaprevir, parece ter melhor tolerância que os dois últimos e resulta em SVR mais elevadas. O estudo DRAGON, no Japão, demonstrou que a frequência de efeitos adversos e a taxa de descontinuação da terapêutica é semelhante entre a terapêutica dupla (ribavirina+PEG-IFN) e a terapêutica tripla com simeprevir.¹⁶

A OMS recomenda a ministração de uma terapia tripla de simeprevir com ribavirina e PEG-IFN, durante 24 semanas (com descontinuação do simeprevir às 12 semanas) em doentes com genótipo 1b, ou nos que têm genótipo 1a sem o polimorfismo Q80K.¹

Em Dezembro de 2013, a FDA aprovou o sofosbuvir, que em Janeiro de 2014 foi aprovada pela EMA.¹

O sofosbuvir é um inibidor da polimerase NS5B.

O estudo VALENCE, em que a doentes dos genótipos 2 e 3 foi ministrada uma combinação de sofosbuvir+ribavirina, demonstrou SVR de 93% e 85%, respectivamente. Estas taxas foram consideravelmente mais baixas em doentes com cirrose estabelecida.²⁰

O ensaio ION-3, estudou em três grupos: a ministração de sofosbuvir+telaprevir, durante 8 e 12 semanas e a ministração de sofosbuvir+telaprevir+ribavirina por 8 semanas. Foram considerados 647 pacientes, com genótipo 1, sem tratamento prévio nem cirrose.

Foram atingidas SVR de 94%, 95% e 93% respectivamente, e conclui-se que a introdução de ribavirina no esquema terapêutico não confere benefício, bem como a extensão do tratamento para além das 8 semanas.²¹

Contudo, está preconizada a ministração de ribavirina com sofosbuvir, com ou sem PEG-IFN, nos genótipos 1, 2, 3 e 4.¹

Está identificada uma nova mutação na polimerase NS5B – mutação L159F/L320F, que confere pouca eficácia aos inibidores deste complexo, como o sofosbuvir.²²

3. Novos fármacos em desenvolvimento

Mericitabina

A mericitabina é um inibidor nucleosídeo NS5B, em fase 2 de desenvolvimento. Tem como vantagens o facto de ser eficaz em todos os genótipos e o facto de ser menos frequente o desenvolvimento de resistências.²³ Contudo, tal como o sofosbuvir, este fármaco vê a sua eficácia reduzida no contexto da mutação L159F/L320F.²²

Danoprevir

Este fármaco, inibidor da protease, co-ministrado com ritonavir (um antiretrovílico, que maximiza a biodisponibilidade do danoprevir), demonstrou ser eficaz no tratamento de doentes com o genótipo 1b, em combinação com ribavirina. Contudo, a taxa de resposta demonstra-se insatisfatória para o genótipo 1a.

O ensaio clínico MATTERHORN demonstra que a combinação de DNVr com o inibidor de polimerase mericitabina, ribavirina e IFN-PEG permitiu SVR às 4 semanas de 73% no genótipo 1a e 100% no genótipo 1b, em doentes sem resposta ao tratamento RBV+PEGIFN.

A ministração de DNV combinado com ritonavir causa efeitos laterais ligeiros a moderados num quarto dos doentes. Estes incluem: cefaleias, náuseas, fadiga, altralgias, mialgias e neutropenia.²⁴

Faldaprevir

Este fármaco é um inibidor da protease NS3/4 que se encontra em fase de desenvolvimento. Estudos em fase 2, decorridos na Europa, América e Ásia demonstram que o polimorfismo Q80K, que reduz a eficácia do simeprevir, não afecta a acção do faldaprevir.²⁵

ABT-450/r-ombistavir

Os estudos PEARL-III e PEARL-IV, em fase 3, estudaram a administração de ABT-450 (um inibidor da protease, co-administrado com ritonavir, que melhora o seu perfil farmacocinético), ombistavir (inibidor da NS5A), dasabuvir (inibidor da polimerase) com ou sem ribavirina, em pacientes com o genótipo 1b e 1a, respectivamente. No genótipo 1a, atingem-se SVR de 97,0% e 90,2%, com e sem ribavirina, respectivamente. No genótipo 1b, atingem-se SVR de 100%²⁶ e 97-99,5%^{26,27}, com e sem ribavirina, respectivamente.

O estudo TURQUOISE II, em fase 3, estudou a formulação ABT-450/r-ombistavir+dasabuvir, com ribavirina, exclusivamente em doentes com cirrose, infectados com genótipo 1(2/3 genótipo 1a, 1/3 genótipo 1b). Foram atingidas SVR12 de 91,8%, claramente superiores à média calculada de 47% para uma terapêutica baseada no telaprevir.²⁸

Assim, a formulação ABT-450/r-ombistavir+dasabuvir, demonstra-se promissora, tanto pela eficácia, como pela segurança destes fármacos. De notar que esta terapêutica, dispensa, em qualquer dos regimes testados, o IFN, o que reduz consideravelmente os efeitos laterais.²⁶⁻²⁸

Daclastavir

O daclastavir é o primeiro inibidor do complexo de replicação NS5A e demonstrou potente actividade in vitro contra todos os genótipos do HCV.²⁹ Os inibidores NS5A não afectam a estabilidade do complexo NS5A, mas previnem a formação de uma rede membranosa a partir da qual actuam as restantes proteínas do HCV.³⁰

Para o genótipo 1, estudos em fase 2 com terapêutica tripla de daclastavir(um inibidor NS5A), asunaprevir (inibidor NS3, com actividade contra os genótipos 1, 4, 5 e 6²⁹) e BMS-791325(inibidor NS5B), resultaram em SVR de 92%, em doentes sem cirrose.³¹

Para os genótipos 1, 2 e 3, um ensaio clínico onde se ministrou terapêutica dupla de daclastavir e sofosbuvir a 211 doentes, demonstrou SVR de 98% no genótipo 1, 92% no genótipo 2 e 89% no genótipo 3. Não foram demonstradas diferenças entre as SVR de doentes sem tratamento prévio e doentes tratados previamente com telaprevir ou boceprevir, mas não respondedores.³²

GS-9451

O GS-9451 é um inibidor selectivo da NS3, que se encontra em desenvolvimento, em fase 1b. Desenhado para o tratamento do genótipo 1, este fármaco demonstra por agora, boa disponibilidade oral e boa actividade antiviral.³³

4. Os MicroRNAs

Os MicroRNAs desempenham papéis importantes na homeostasia e estão frequentemente desregulados nalgumas doenças. O microRNA-122 é abundante no fígado e tem um papel importante no mecanismo de infecção do HCV, ao impedir a degradação do genoma viral, promovendo a sua estabilização.^{34,35}

Em culturas celulares, a inibição do microRNA-122, origina a diminuição de carga viral. Os domínios de ligação do microRNA-122 estão conservados ao longo dos genótipos 1-6, pelo que a sua inibição pode constituir um alvo terapêutico para todos os doentes infectados com HCV.³⁵

Sugere-se que a redução da expressão de microRNA-122 está associada a resposta a terapêutica baseada no interferão.³⁶

Está em avaliação um fármaco – o miravirsén, que tem como alvo o microRNA-122.³⁷

O microRNA-942 está envolvido na apoptose induzida por HCV e pode também constituir um alvo terapêutico.³⁸

DISCUSSÃO

A infecção por HCV tem um impacto considerável no bem-estar das populações e na sustentabilidade dos sistemas de saúde.

A terapêutica convencional permite uma resolução da infecção em taxas satisfatórias, contudo tem efeitos laterais marcados e um custo muito elevado. Para além disso, até 2011 não existiam alternativas viáveis que conduzissem a SVR elevadas no genótipo 1, um genótipo muito prevalente na Europa e nos EUA.¹

Assim, a introdução dos boceprevir e telaprevir, inibidores da protease (proteína NS3/4A), trouxe uma revolução no tratamento dos doentes com o genótipo 1.⁷ Contudo, estes fármacos têm custos elevados e originam efeitos laterais marcados.³

No último ano, foram aprovados simeprevir e sofosbuvir. O simeprevir, é tal como os boceprevir e telaprevir, um inibidor da protease NS3/4A, com maior eficácia e tolerabilidade que o boceprevir e o telaprevir. O sofosbuvir, é um análogo nucleotídeo, inibidor da polimerase NS5B, que demonstrou eficácia marcada em todos os genótipos, com boa segurança.¹ Contudo, este fármaco está marcado por polémica associada ao preço de comercialização que, nos EUA atinge USD\$80.000, por cada tratamento.³⁹⁻⁴¹

Actualmente, encontram-se em diversas fases de desenvolvimento, novos inibidores da protease NS3/4A – danoprevir²⁴, faldaprevir²⁵, asunaprevir³¹, ABT-450²⁶⁻²⁸, GS-9451³³; novos inibidores da polimerase NS5B – dasabuvir²⁶⁻²⁸, mericitabina²³, BMS-791325³¹ e inibidores da NS5A – ombistavir²⁶⁻²⁸, daclastavir²⁹. Estes fármacos mostram-se promissores, nos ensaios já realizados, contudo uma maior investigação é necessária para clarificar em que situações cada fármaco pode ser mais útil. O estudo das interacções moleculares entre o vírus e o hospedeiro, permitiram também ampliar o potencial dos alvos terapêuticos, como os microRNAs.^{35,38}

Neste momento, são necessários mais estudos para definir que fármacos prescrever, pesando o custo-benefício, em cada doente, tendo em conta a gravidade da sua lesão hepatocelular, o genótipo associado à sua infecção e os recursos disponíveis no sistema de saúde no qual se insere.

CONCLUSÃO

Esta revisão bibliográfica teve como objectivo identificar os principais avanços na terapêutica contra a hepatite C, no ano de 2014.

A recente introdução do sofosbuvir e do simeprevir, podem trazer grandes perspectivas de melhoria da qualidade de vida dos doentes e no aumento da sobrevida.

Neste momento encontram-se em desenvolvimento novos fármacos, que chegarão ao mercado nos próximos anos, e que permitirão a selecção de uma terapêutica mais direccionada ao doente, atendendo ao genótipo viral ou existência de polimorfismos genéticos e também aos custos associados à terapêutica.

A comunidade científica ambiciona, com estes avanços, vir a erradicar esta infecção que cursa com uma morbilidade e mortalidade com impacto significativo na sociedade.

A recolha desta informação mostrou-se uma tarefa gratificante, apesar das dificuldades encontradas, sobretudo pela marcada esperança que os diversos autores revelam na cura definitiva da hepatite C.

REFERÊNCIAS

1. Organization WH. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C. *WHO Press*. Apr 2014:122.
2. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. Apr 2013;57(4):1333-1342.
3. Lanini S, Mammone A, Puro V, Girardi E, Bruzzi P, Ippolito G. Triple therapy for hepatitis C improves viral response but also increases the risk of severe infections and anaemia: a frequentist meta-analysis approach. *The new microbiologica*. Jul 2014;37(3):263-276.
4. Mitruka K, Thornton K, Cusick S, et al. Expanding primary care capacity to treat hepatitis C virus infection through an evidence-based care model--Arizona and Utah, 2012-2014. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. May 9 2014;63(18):393-398.
5. Johnson NB, Hayes LD, Brown K, Hoo EC, Ethier KA. CDC National Health Report: leading causes of morbidity and mortality and associated behavioral risk and protective factors--United States, 2005-2013. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002)*. Oct 31 2014;63 Suppl 4:3-27.
6. Johnson TL, Toliver JC, Mao L, Oramasionwu CU. Differences in outpatient care and treatment utilization for patients with HIV/HCV coinfection, HIV, and HCV monoinfection, a cross-sectional study. *BMC infectious diseases*. 2014;14:217.
7. Belperio PS, Backus LI, Ross D, Neuhauser MM, Mole LA. A population approach to disease management: hepatitis C direct-acting antiviral use in a large health care system. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. Jun 2014;20(6):533-540.
8. Liu CH, Kao JH. Nanomedicines in the treatment of hepatitis C virus infection in Asian patients: optimizing use of peginterferon alfa. *International journal of nanomedicine*. 2014;9:2051-2067.
9. Anjo J, Café A, Carvalho A, et al. O impacto da hepatite C em Portugal. *GE Jornal Português de Gastrenterologia*. 2014;21(2):44-54.
10. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. Aug 13 2011;378(9791):571-583.
11. Feeney ER, Chung RT. Antiviral treatment of hepatitis C. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2014;348:g3308.
12. Dill MT, Makowska Z, Trincucci G, et al. Pegylated IFN-alpha regulates hepatic gene expression through transient Jak/STAT activation. *The Journal of clinical investigation*. Apr 2014;124(4):1568-1581.
13. Andronescu D, Diaconu S, Tiuca N, Purcarea RM, Andronescu CI. Hepatitis C treatment & management. *Journal of medicine and life*. Mar 15 2014;7(1):31-36.
14. Markova AA, Mihm U, Schlaphoff V, et al. PEG-IFN alpha but not ribavirin alters NK cell phenotype and function in patients with chronic hepatitis C. *PloS one*. 2014;9(4):e94512.
15. Rotman Y, Nouredin M, Feld JJ, et al. Effect of ribavirin on viral kinetics and liver gene expression in chronic hepatitis C. *Gut*. Jan 2014;63(1):161-169.
16. Hayashi N, Seto C, Kato M, Komada Y, Goto S. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. *Journal of gastroenterology*. Jan 2014;49(1):138-147.
17. Colombo M, Fernandez I, Abdurakhmanov D, et al. Safety and on-treatment efficacy of telaprevir: the early access programme for patients with advanced hepatitis C. *Gut*. Jul 2014;63(7):1150-1158.

18. Brogan AJ, Talbird SE, Thompson JR, Miller JD, Rubin J, Deniz B. Cost-effectiveness of Telaprevir combination therapy for chronic hepatitis C. *PloS one*. 2014;9(3):e90295.
19. Rosenberg WM, Tanwar S, Trembling P. Complexities of HCV management in the new era of direct-acting antiviral agents. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. Jan 2014;107(1):17-19.
20. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *The New England journal of medicine*. May 22 2014;370(21):1993-2001.
21. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *The New England journal of medicine*. May 15 2014;370(20):1879-1888.
22. Tong X, Le Pogam S, Li L, et al. In vivo emergence of a novel mutant L159F/L320F in the NS5B polymerase confers low-level resistance to the HCV polymerase inhibitors mericitabine and sofosbuvir. *The Journal of infectious diseases*. Mar 1 2014;209(5):668-675.
23. Washington C, Moreira S, Haznedar J, Goelzer P, Chen YC. Single-dose pharmacokinetics of the HCV polymerase inhibitor mericitabine in healthy Caucasian and Japanese subjects. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2014;29(2):141-147.
24. Gane EJ, Rouzier R, Wiercinska-Drapalo A, et al. Efficacy and safety of danoprevir-ritonavir plus peginterferon alfa-2a-ribavirin in hepatitis C virus genotype 1 prior null responders. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(2):1136-1145.
25. Berger KL, Triki I, Cartier M, et al. Baseline hepatitis C virus (HCV) NS3 polymorphisms and their impact on treatment response in clinical studies of the HCV NS3 protease inhibitor faldaprevir. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(2):698-705.
26. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *The New England journal of medicine*. May 22 2014;370(21):1983-1992.
27. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. Aug 2014;147(2):359-365.e351.
28. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *The New England journal of medicine*. May 22 2014;370(21):1973-1982.
29. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. Jun 2014;59(6):2083-2091.
30. Berger C, Romero-Brey I, Radujkovic D, et al. Daclatasvir-like inhibitors of NS5A block early biogenesis of hepatitis C virus-induced membranous replication factories, independent of RNA replication. *Gastroenterology*. Nov 2014;147(5):1094-1105.e1025.
31. Everson GT, Sims KD, Rodriguez-Torres M, et al. Efficacy of an interferon- and ribavirin-free regimen of daclatasvir, asunaprevir, and BMS-791325 in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology*. Feb 2014;146(2):420-429.
32. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *The New England journal of medicine*. Jan 16 2014;370(3):211-221.
33. Yang H, Robinson M, Corsa AC, et al. Preclinical characterization of the novel hepatitis C virus NS3 protease inhibitor GS-9451. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(2):647-653.
34. Gupta P, Cairns MJ, Saksena NK. Regulation of gene expression by microRNA in HCV infection and HCV-mediated hepatocellular carcinoma. *Virology journal*. 2014;11:64.
35. van Rooij E, Kauppinen S. Development of microRNA therapeutics is coming of age. *EMBO molecular medicine*. Jul 2014;6(7):851-864.

36. Estrabaud E, Lapalus M, Broet P, et al. Reduction of microRNA 122 expression in IFNL3 CT/TT carriers and during progression of fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Journal of virology*. Jun 2014;88(11):6394-6402.
37. Gebert LF, Rebhan MA, Crivelli SE, Denzler R, Stoffel M, Hall J. Miravirsen (SPC3649) can inhibit the biogenesis of miR-122. *Nucleic acids research*. Jan 2014;42(1):609-621.
38. Yang D, Meng X, Xue B, Liu N, Wang X, Zhu H. MiR-942 mediates hepatitis C virus-induced apoptosis via regulation of ISG12a. *PloS one*. 2014;9(4):e94501.
39. Carroll J. Payers consider waiting out budget-busting hepatitis C drug. *Managed care (Langhorne, Pa.)*. May 2014;23(5):7, 9.
40. Sovaldi ushers in wave of costly hepatitis C drugs. *Managed care (Langhorne, Pa.)*. Jan 2014;23(1):51.
41. Carroll J. Sovaldi dilemma likely to get worse. *Managed care (Langhorne, Pa.)*. Sep 2014;23(9):9, 12.

AGRADECIMENTOS

Deixo um especial agradecimento ao Prof. Dr. António Albino Teixeira, pela forma eficaz como me transmitiu a sua melhor experiência na orientação deste projecto, bem como pela amabilidade e tempo que generosamente me dedicou.

Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa



Acta Médica Portuguesa's Publishing Guidelines

Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 2013, 5 de Novembro de 2013

1. MISSÃO

Publicar trabalhos científicos originais e de revisão na área biomédica da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, e ajudar os médicos a tomar melhores decisões.

Para atingir estes objectivos a Acta Médica Portuguesa publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, editoriais, entre outros, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afectam a saúde. A Acta Médica Portuguesa pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país.

2. VALORES

- Promover a qualidade científica.
- Promover o conhecimento e actualidade científica.
- Independência e imparcialidade editorial.
- Ética e respeito pela dignidade humana.
- Responsabilidade social.

3. VISÃO

Ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de grande impacto internacional.

Promover a publicação científica da mais elevada qualidade privilegiando o trabalho original de investigação (clínico, epidemiológico, multicêntrico, ciência básica).

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.

Ampliar a divulgação internacional.

Lema: "Primum non nocere, primeiro a Acta Médica Portuguesa"

4. INFORMAÇÃO GERAL

A Acta Médica Portuguesa é a revista científica com revisão pelos pares (*peer-review*) da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Desde 2010 tem Factor de Impacto atribuído pelo Journal Citation Reports - Thomson Reuters.

A Acta Médica Portuguesa segue a política do livre acesso. Todos os seus artigos estão disponíveis de forma integral, aberta e gratuita desde 1999 no seu site www.actamedicaportuguesa.com e através da Medline com interface PubMed.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa é apro-

ximadamente de 55% dos mais de 300 manuscritos recebidos anualmente.

Os manuscritos devem ser submetidos *online* via "Submissões Online" <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

A Acta Médica Portuguesa rege-se de acordo com as boas normas de edição biomédica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), do Committee on Publication Ethics (COPE), e do EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report (desenho de estudos).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade conjunta da Acta Médica Portuguesa e dos autores.

A Acta Médica Portuguesa reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá acompanhar a carta de submissão com a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a Acta Médica Portuguesa rege-se pelos termos da licença *Creative Commons* 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

Após publicação na Acta Médica Portuguesa, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados.

5. CRITÉRIO DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do "International Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE).

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade

pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

1. Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
2. Participam na análise e interpretação dos dados
3. Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final

As condições 1, 2 e 3 têm de ser reunidas.

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Todos os autores, (isto é, o autor correspondente e cada um dos autores) terão de preencher e assinar o “Formulário de Autoria” com a responsabilidade da autoria, critérios e contribuições; conflitos de interesse e financiamento e transferência de direitos autorais / *copyright*.

O autor Correspondente deve ser o intermediário em nome de todos os co-autores em todos os contactos com a Acta Médica Portuguesa, durante todo o processo de submissão e de revisão. O autor correspondente é responsável por garantir que todos os potenciais conflitos de interesse mencionados são correctos. O autor correspondente deve atestar, ainda, em nome de todos os co-autores, a originalidade do trabalho e obter a permissão escrita de cada pessoa mencionada na secção “Agradecimentos”.

6. COPYRIGHT / DIREITOS AUTORAIS

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatório o envio via *e-mail* de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Acta Médica Portuguesa

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____ (ref.

AMP _____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da

parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Acta Médica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os Autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

7. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO e APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito.

A Acta Médica Portuguesa considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

9. LÍNGUA

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês. Os títulos e os resumos têm de ser sempre em português e em inglês.

10. PROCESSO EDITORIAL

O autor correspondente receberá notificação da recepção do manuscrito e decisões editoriais por *email*.

Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da Acta Médica Portuguesa. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, actualidade, clareza de escrita, método de estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e

contribuição científica para o conhecimento da área, e não tenham sido publicados, na íntegra ou em parte, nem submetidos para publicação noutros locais.

A Acta Médica Portuguesa segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*, externos à revista). Os manuscritos recebidos serão enviados a peritos das diversas áreas, os quais deverão fazer os seus comentários, incluindo a sugestão de aceitação, aceitação condicionada a pequenas ou grandes modificações ou rejeição. Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos Editores Associados, enviará o manuscrito a, no mínimo, dois revisores, caso esteja de acordo com as normas de publicação e se enquadre na política editorial. Poderá ser recusado nesta fase, sem envio a revisores.

- Quando receberem a comunicação de aceitação, os Autores devem remeter de imediato, por correio electrónico, o formulário de partilha de direitos que se encontra no *site* da Acta Médica Portuguesa, devidamente preenchido e assinado por todos os Autores.

- No prazo máximo de quatro semanas, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho. O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários dos revisores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 20 dias para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar, no prazo máximo de vinte dias, um *e-mail* ao editor respondendo a todas as questões colocadas e anexando uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar o artigo na nova versão, ou submetê-lo a um ou mais revisores externos cujo parecer poderá, ou não, coincidir com os resultantes da primeira revisão.

- Caso o manuscrito seja reenviado para revisão externa, os peritos dispõem de quatro semanas para o envio dos seus comentários e da sua sugestão quanto à aceitação ou recusa para publicação do mesmo.

- Atendendo às sugestões dos revisores, o Editor-Chefe poderá aceitar o artigo nesta nova versão, rejeitá-lo ou voltar a solicitar modificações. Neste último caso, os Autores dispõem de um mês para submeter uma versão revista, a qual poderá, caso o Editor-Chefe assim o determine, voltar

a passar por um processo de revisão por peritos externos.

- No caso da aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor principal. Num prazo inferior a um mês, o Conselho Editorial enviará o artigo para revisão dos Autores já com a formatação final, mas sem a numeração definitiva. Os Autores dispõem de cinco dias para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros. Não são permitidas, nomeadamente, alterações a dados de tabelas ou gráficos, alterações de fundo do texto, etc.

- Após a resposta dos Autores, ou na ausência de resposta, após o decurso dos cinco dias, o artigo considera-se concluído.

- Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor-Chefe.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimento às normas que regem os direitos de autor.

11. PUBLICAÇÃO FAST-TRACK

A Acta Médica Portuguesa dispõe do sistema de publicação *Fast-Track* para manuscritos urgentes e importantes desde que cumpram os requisitos da Acta Médica Portuguesa para o *Fast-Track*.

- a) Os autores para requererem a publicação *fast-track* devem submeter o seu manuscrito em <http://www.actamedicaportuguesa.com/> “submeter artigo” indicando claramente porque consideram que o manuscrito é adequado para a publicação rápida. O Conselho Editorial tomará a decisão sobre se o manuscrito é adequado para uma via rápida (*fast-track*) ou para submissão regular;

- b) Verifique se o manuscrito cumpre as normas aos autores da Acta Médica Portuguesa e que contém as informações necessárias em todos os manuscritos da Acta Médica Portuguesa.

- c) O Gabinete Editorial irá comunicar, dentro de 48 horas, se o manuscrito é apropriado para avaliação *fast-track*. Se o Editor-Chefe decidir não aceitar a avaliação *fast-track*, o manuscrito pode ser considerado para o processo de revisão normal. Os autores também terão a oportunidade de retirar a sua submissão.

- d) Para manuscritos que são aceites para avaliação *fast-track*, a decisão Editorial será feita no prazo de 5 dias úteis.

- e) Se o manuscrito for aceite para publicação, o objectivo será publicá-lo, online, no prazo máximo de 3 semanas após a aceitação.

12. REGRAS DE OURO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

- a) O editor é responsável por garantir a qualidade da revista e que o que publica é ético, actual e relevante para os leitores.

- b) A gestão de reclamações passa obrigatoriamente pelo editor-chefe e não pelo bastonário.
- c) O peer review deve envolver a avaliação de revisores externos.
- d) A submissão do manuscrito e todos os detalhes associados são mantidos confidenciais pelo corpo editorial e por todas as pessoas envolvidas no processo de peer-review.
- e) A identidade dos revisores é confidencial.
- f) Os revisores aconselham e fazem recomendações; o editor toma decisões.
- g) O editor-chefe tem total independência editorial.
- h) A Ordem dos Médicos não interfere directamente na avaliação, selecção e edição de artigos específicos, nem directamente nem por influência indirecta nas decisões editoriais.
- i) As decisões editoriais são baseadas no mérito de trabalho submetido e adequação à revista.
- j) As decisões do editor-chefe não são influenciadas pela origem do manuscrito nem determinadas por agentes exteriores.
- k) As razões para rejeição imediata sem peer review externo são: falta de originalidade; interesse limitado para os leitores da Acta Médica Portuguesa; conter graves falhas científicas ou metodológicas; o tópico não é coberto com a profundidade necessária; é preliminar de mais e/ou especulativo; informação desactualizada.
- l) Todos os elementos envolvidos no processo de peer review devem actuar de acordo com os mais elevados padrões éticos.
- m) Todas as partes envolvidas no processo de peer review devem declarar qualquer potencial conflito de interesses e solicitar escusa de rever manuscritos que sintam que não conseguirão rever objectivamente.

13. NORMAS GERAIS

ESTILO

Todos os manuscritos devem ser preparados de acordo com o “AMA Manual of Style”, 10th ed. e/ou “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”.

Escreva num estilo claro, directo e activo. Geralmente, escreva usando a primeira pessoa, voz activa, por exemplo, “Analisámos dados”, e não “Os dados foram analisados”. Os agradecimentos são as excepções a essa directriz, e deve ser escrito na terceira pessoa, voz activa; “Os autores gostariam de agradecer”. Palavras em latim ou noutra língua que não seja a do texto deverão ser colocadas em itálico.

Os componentes do manuscrito são: Página de Título, Resumo, Texto, Referências, e se apropriado, legendas de figuras. Inicie cada uma dessas secções em uma nova página, numeradas consecutivamente, começando com a página de título.

Os formatos de arquivo dos manuscritos autorizados incluem o *Word* e o *WordPerfect*. Não submeta o manuscrito em formato PDF.

SUBMISSÃO

Os manuscritos devem ser submetidos online, via “Submissão Online” da Acta Médica Portuguesa <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão online terão de ser respondidos.

Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação de recepção e um número para o manuscrito.

Na primeira página/ página de título:

- a) Título em **português e inglês**, conciso e descritivo
- b) Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)
- c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- d) Morada e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- e) Título breve para cabeçalho

Na segunda página

- a) Título (sem autores)
- b) Resumo em **português e inglês**. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. Os resumos não podem remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.
- c) Palavras-chave (*Keywords*). Um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, devem seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

■ Editoriais:

Os Editoriais serão apenas submetidos por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras nem conter tabelas/figuras e terão um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

■ Perspectiva:

Artigos elaborados apenas por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir grande diversidade de temas com interesse nos cuidados de saúde: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para avaliação.

Deve conter no máximo 1200 palavras (excluindo as referências e as legendas) e até 10 referências bibliográficas. Só pode conter uma tabela ou uma figura. Não precisa de resumo.

■ Artigos Originais:

O texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

A Acta Médica Portuguesa, como membro do ICMJE, exige como condição para publicação, o registo de todos os ensaios num registo público de ensaios aceite pelo ICMJE (ou seja, propriedade de uma instituição sem fins lucrativos e publicamente acessível, por ex. clinicaltrials.gov). Todos os manuscritos reportando ensaios clínicos têm de seguir o CONSORT *Statement* <http://www.consort-statement.org/>.

Numa revisão sistemática ou meta-análise de estudos randomizados siga as PRISMA *guidelines*.

Numa meta-análise de estudos observacionais, siga as MOOSE *guidelines* e apresente como um ficheiro complementar o protocolo do estudo, se houver um.

Num estudo de precisão de diagnóstico, siga as STARD *guidelines*.

Num estudo observacional, siga as STROBE *guidelines*.

Num *Guideline* clínico incentivamos os autores a seguir a GRADE *guidance* para classificar a evidência.

■ Artigos de Revisão:

Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância. Estes artigos serão elaborados a convite da equipa editorial, contudo, a título excepcional, será possível a submissão, por autores não convidados (com ampla experiência no tema) de projectos de artigo de revisão que, julgados relevantes e aprovados pelo editor, poderão ser desenvolvidos e submetidos às normas de publicação.

Comprimento máximo: 3500 palavras de texto (não incluindo resumo, legendas e referências). Não pode ter mais do que um total de 4 tabelas e / ou figuras, e não mais de 50-75 referências.

O resumo dos artigos de revisão não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

■ Caso Clínico:

O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão: Introdução, Caso Clínico, Discussão, Bibliografia.

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 refe-

rências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 5.

Inclua um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras, que sumarie o objectivo, pontos principais e conclusões do artigo.

■ Imagens em Medicina (Imagem Médica):

A Imagem em Medicina é um contributo importante da aprendizagem e da prática médica. Poderão ser aceites imagens clínicas, de imagiologia, histopatologia, cirurgia, etc. Podem ser enviadas até duas imagens por caso.

Deve incluir um título com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 150 palavras onde se dê informação clínica relevante, incluindo um breve resumo do historial do doente, dados laboratoriais, terapêutica e condição actual. Não pode ter mais do que três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisa de resumo.

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação. Devem ser enviados dois ficheiros: um com a qualidade exigida para a publicação de imagens e outra que serve apenas para referência em que o topo da fotografia deve vir indicado com uma seta. Para informação sobre o envio de imagens digitais, consulte as «Normas técnicas para a submissão de figuras, tabelas ou fotografias».

■ Guidelines / Normas de orientação:

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar na Acta Médica Portuguesa recomendações de prática clínica, deverão contactar previamente o Conselho Editorial e submeter o texto completo e a versão para ser publicada. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na Acta Médica Portuguesa.

Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no *site* da Acta Médica Portuguesa.

■ Cartas ao Editor:

Devem constituir um comentário a um artigo da Acta Med Port ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 400 palavras, nem conter mais de uma ilustração e ter um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

Deve seguir a seguinte estrutura geral: Identificar o artigo (torna-se a referência 1); Dizer porque está a escrever; fornecer evidência (a partir da literatura ou a partir de uma experiência pessoal) fornecer uma súmula; citar referências.

A(s) resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Uma Carta ao editor discutindo um artigo recente da Acta Med Port terá maior probabilidade de aceitação se for submetida quatro semanas após a publicação do artigo.

Abreviaturas: Não use abreviaturas ou acrónimos no título nem no resumo, e limite o seu uso no texto. O uso de acrónimos deve ser evitado, assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas não consagradas, devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Não coloque pontos finais nas abreviaturas.

Unidades de Medida: As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Para mais informação consulte a tabela de conversão “Units of Measure” no *website* da AMA Manual Style.

Nomes de Medicamentos, Dispositivos ou outros Produtos: Use o nome não comercial de medicamentos, dispositivos ou de outros produtos, a menos que o nome comercial seja essencial para a discussão.

IMAGENS

Numere todas as imagens (figuras, gráficos, tabelas, fotografias, ilustrações) pela ordem de citação no texto.

Inclua um título/legenda para cada imagem (uma frase breve, de preferência com não mais do que 10 a 15 palavras).

A publicação de imagens a cores é gratuita.

No manuscrito, são aceitáveis os seguintes formatos: BMP, EPS, JPG, PDF e TIF, com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto a palavra Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas serão numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto.

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Tabela 1

Legendas: Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro de texto do manuscrito, deverá ser enviada legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada imagem. A imagem tem que ser referenciada no texto e indicada a sua localização aproximada com o comentário “Inserir Figura nº 1... aqui”.

Tabelas: É obrigatório o envio das tabelas a preto e

branco no final do ficheiro. As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento *word*, em formato de tabela simples (*simple grid*), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário “Inserir Tabela nº 1... aqui”. Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário.

As tabelas devem ser acompanhadas da respectiva legenda/título, elaborada de forma sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva.

Legenda/Título das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.) As notas de rodapé para conteúdo que não caiba no título ou nas células de dados devem conter estes símbolos *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶.

Figuras: Os ficheiros «figura» podem ser tantos quantas imagens tiver o artigo. Cada um destes elementos deverá ser submetido em ficheiro separado, obrigatoriamente em versão electrónica, pronto para publicação. As figuras (fotografias, desenhos e gráficos) não são aceites em ficheiros *word*.

Em formato TIF, JPG, BMP, EPS e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As legendas têm que ser colocadas no ficheiro de texto do manuscrito.

Caso a figura esteja sujeita a direitos de autor, é responsabilidade dos autores do artigo adquirir esses direitos antes do envio do ficheiro à Acta Médica Portuguesa.

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

Só são aceites imagens de doentes quando necessárias para a compreensão do artigo. Se for usada uma figura em que o doente seja identificável deve ser obtida e remetida à Acta Médica Portuguesa a devida autorização. Se a fotografia permitir de forma óbvia a identificação do doente, esta poderá não ser aceite. Em caso de dúvida, a decisão final será do Editor-Chefe.

• **Fotografias:** Em formato TIF, JPG, BMP e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

• **Desenhos e gráficos:** Os desenhos e gráficos devem ser enviados em formato vectorial (AI, EPS) ou em ficheiro bitmap com uma resolução mínima de 600 dpi. A fonte a utilizar em desenhos e gráficos será obrigatoriamente Arial.

As imagens devem ser apresentadas em ficheiros separados submetidos como documentos suplementares, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que

são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto.

AGRADECIMENTOS (facultativo)

Devem vir após o texto, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada nesta secção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome.

REFERÊNCIAS

Os autores são responsáveis pela exactidão e rigor das suas referências e pela sua correcta citação no texto.

As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. **Exemplo:** “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994¹³ and in multiple sclerosis¹⁴.”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço⁵⁻⁹.

Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula^{12,15,18}.

As referências são alinhadas à esquerda.

Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc. Tais inclusões só são permitidas no corpo do manuscrito (ex: P. Andrade, comunicação pessoal).

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo National Library of Medicine (NLM) *Title Journals Abbreviations* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

Notas: Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título das revistas [abreviado]. Ano de publicação; Volume: páginas.

1. Com menos de 6 autores

Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta Med Port.* 2011;24:791-8.

2. Com mais de 6 autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. *Acta Med Port.* 2012;25:51-5.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

1. Com Autores:

Moore, K. *Essential Clinical Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

2. Com editor:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Capítulo de monografia:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento electrónico:

1. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

2. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Biostatistics: a methodology for the health sciences* [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

PROVAS TIPOGRÁFICAS

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

ERRATA E RETRACÇÕES

A Acta Médica Portuguesa publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

NOTA FINAL

Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors, disponível em <http://www.ICMJE.org>.